

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of	)	
Nishizumi NISHIMUTA et al.	)	Group Art Unit: Unassigned
Application No.: Unassigned	)	Examiner: Unassigned
Filed: January 16, 2002	)	
For: External Preparation For Skin Diseases	)	
Containing Nitroimidazole	)	
	)	
	)	
	)	
	)	

JC979 U.S. PTO  
10/046575  
01/16/02

**CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application Nos. 11-234496; 11-206508; 11-271077; 11-312840;  
2000-042012 and 2000-067746  
Filed: July 16, 1999; July 21, 1999; September 24, 1999; September 28, 1999;  
January 14, 2000 and February 4, 2000 respectively.

In support of this claim, enclosed are certified copies of said prior foreign applications. Said prior foreign applications were referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copies is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: January 16, 2002

By:

Platon N. Mandros  
Registration No. 22,124

P.O. Box 1404  
Alexandria, Virginia 22313-1404  
(703) 836-6620

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月16日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第234496号

出 願 人

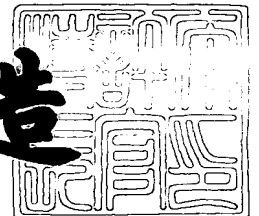
Applicant(s):

株式会社昭栄

2001年11月30日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3105700

【書類名】 特許願

【整理番号】 T0001

【提出日】 平成11年 7月16日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 皮膚疾患治療用外用剤

【請求項の数】 10

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社 昭栄内

【氏名】 西牟田 西住

---

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社 昭栄内

【氏名】 西牟田 和弘

【特許出願人】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号

【氏名又は名称】 株式会社昭栄

【代表者】 西牟田 西住

【電話番号】 092-471-7266

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

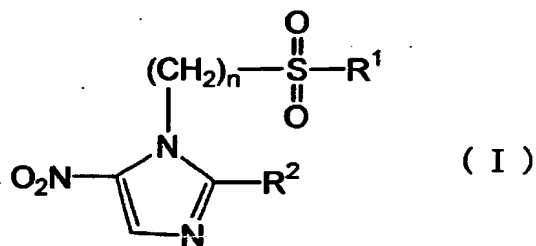
【書類名】 明細書

【発明の名称】 皮膚疾患治療用外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 (I) :

【化 1】

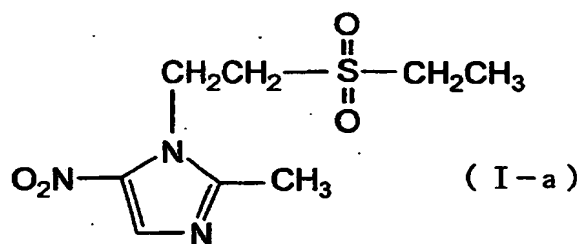


(式中、 $R^1$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $R^2$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $n$  は 1～4 の整数を表す。)

で示されるイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 2】 次式 (I-a) :

【化 2】



で示されるチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 3】 有効成分の配合量が、製剤重量を基準として、0.01～20 重量%である請求項 1 または 2 に記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 4】 有効成分の配合量が、製剤重量を基準として、1.5～10 重量%である請求項 1 または 2 に記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 5】 製剤の pH が、2～8 の範囲内にある請求項 1 ないし 4 のい

ずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 6】 軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤または貼付剤の製剤形態である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 7】 アトピー性皮膚炎および関連する皮膚疾患の治療に使用する請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の式 (I) で示されるイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する化粧剤。

【請求項 9】 請求項 2 に記載の式 (I-a) で示されるチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する化粧剤。

【請求項 10】 化粧剤が、石鹸、シャンプー、ジェル、リンス、クリーム、ローションまたは化粧水である請求項 8 または 9 に記載の化粧剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚疾患治療用外用剤に係り、詳細には、特にアトピー性皮膚炎および関連する皮膚疾患治療用の外用剤ならびに化粧剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヒトの皮膚炎には、急性・慢性湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎等の湿疹・かぶれ・蕁麻疹などの痒疹群、皮膚そう痒症、疥癬などその多くの皮膚炎があり、近年特に問題とされているのに、アトピー性皮膚炎またはこれに関連する皮膚疾患がある。

【0003】

このアトピー性皮膚炎は、I g E 関与の I 型アレルギー反応といわれており、これまでに I g E 関与の PCA 反応を抑制する作用を有する化合物を有効成分とするアトピー性皮膚疾患治療用の外用剤が、種々開発されてきている。しかしながら、実際の適用に際してはそれほど有効なものはなく、アトピー性皮膚疾患治療用外用剤としては、いまだに副腎皮質ホルモンであるステロイド系の抗炎症外用剤がその主流を占めているのが現状である。

## 【0004】

現在、アトピー性皮膚炎およびこれに関連する皮膚疾患やその他の皮膚疾患に使用されているステロイド系抗炎症剤は、優れた治療効果を有するものであるが、長期にわたり使用すると、視床下部、下垂体、副腎皮質系機能の抑制が起こるなどの全身的副作用が発生する。また、外用剤であっても、局所的には皮膚感染症の悪化、副腎皮質ホルモンに特有の挫瘡などの皮膚症状の副作用を示すことが多く、投与中止後におけるリバウンドの問題も指摘されている。

したがって、ステロイド系抗炎症外用剤に代わる、より有効なアトピー性皮膚炎およびこれに関連する皮膚疾患治療剤の開発が望まれていた。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記の実情に鑑み、ステロイド系抗炎症性外用剤に代わる、より強力な、優れた作用効果を有するアトピー性皮膚炎およびこれに関連する皮膚疾患治療用の外用剤を提供することを課題とする。

## 【0006】

かかる課題を解決するべく本発明者らは鋭意検討した結果、これまでに何らアトピー性皮膚炎または関連する皮膚疾患に適用検討されていなかったチニダゾール（化学名：エチル 2-（2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル）エチル スルホン）に、アトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患に対し、優れた治療効果があることを見出した。しかもかかる化合物を安定に配合した外用剤は、極めて有効な治療効果を有するとともに、これまでのステロイド系抗炎症外用剤に見られるような副作用（例えば、投与中止後のリバウンド等）が全くないことを確認し、本発明を完成させるに至った。

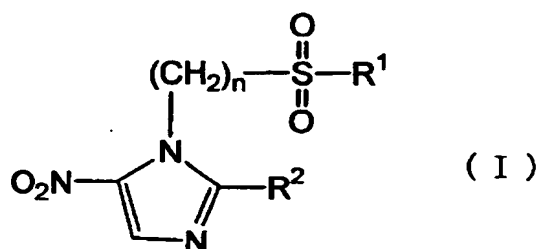
## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

したがって本発明は、次式（I）：

## 【0008】

【化 3】



【0009】

(式中、 $\text{R}^1$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $\text{R}^2$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $n$  は 1～4 の整数を表す。)

で示されるイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤を提供する。

【0010】

本発明において、置換基  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  で示される炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ ert-ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル等の低級アルキル基を挙げることができる。

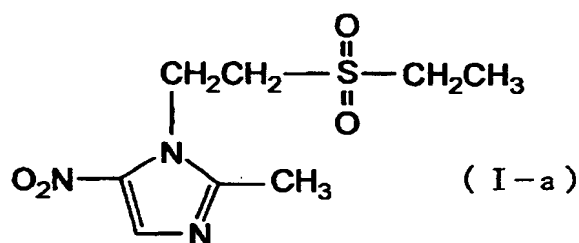
【0011】

そのなかでも、本発明の有効成分としては、 $\text{R}^1$  がエチル基であり、 $\text{R}^2$  がメチル基であり、 $n$  が 2 の整数を有する化合物（チニダゾール）が、特に好ましいものであることが判明した。

【0012】

したがって本発明の好ましい態様としては、次式 (I-a) :

【化 4】



【0 0 1 3】

で示されるチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤を提供する。

【0 0 1 4】

本発明の皮膚疾患治療用外用剤にあっては、その有効成分の配合量が、製剤重量を基準として、0.01～20重量%、より好ましくは、1.5～10.0重量%である。

【0 0 1 5】

また、本発明の外用剤のさらに好ましい態様としては、その製剤のpHが、2～9の範囲内にある皮膚疾患治療用外用剤である。

【0 0 1 6】

この場合の、本発明が提供する皮膚疾患治療用外用剤としては、医薬品としての外用剤のみならず、化粧品としての外用剤の形態にあるものであってもよい。したがって本発明が提供する外用剤は、具体的には、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤または貼付剤等の製剤形態にあるもの、または、石鹸、シャンプー、ジェル、リンス、クリーム、ローションまたは化粧水等の形態にある化粧剤を挙げることができる。

【0 0 1 7】

また、本発明の外用剤は、特にアトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚炎の治療に使用する皮膚疾患治療用外用剤である。したがって、最も好ましい本発明の外用剤の態様としては、上記式 (I-a) で示されるチニダゾールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患治療用外用剤である。

## 【0018】

## 【発明の実施の形態】

本発明が提供する皮膚疾患治療用外用剤は、基本的には、式（I）で示されるチニダゾール類縁のイミダゾール誘導体を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤である。しかしながら、かかる化合物が、抗アレルギー剤、特にアトピー性の皮膚疾患の治療として適用された例はない。その点で本発明は極めて特異的なものである。したがって、以下に有効成分として、式（I）の化合物中、特に好ましい化合物である式（I-a）で示されるチニダゾールを例に挙げて、本発明を説明していくこととする。

## 【0019】

本発明における有効成分としてのチニダゾールは、経口的に使用されていた化学療法剤：メトロニダゾールよりもさらに強力な作用を有し、しかも毒性が低い化合物として、1966年にアメリカのファイザー社により合成されたものであり、主として抗トリコモナス作用を有する。したがってこれまで、陰トリコモナスによる感染症のみならず、外陰部、子宮頸管内、尿路系、直腸などに感染している *Trichomonas vaginalis* に対して優れた効果を有するばかりでなく、嫌気性菌に対しても抗菌力を有する化合物として、臨床的に使用されてきたものである。その作用機序は、チニダゾールのニトロ基が微生物により還元されて、この還元体が微生物のDNAの二重鎖切断などの機能障害を起こし、微生物の分裂増殖を制御するためであると考えられている。

## 【0020】

したがって、チニダゾールは毒性の弱い化合物であり、その一方で強力な殺菌作用を有しており、これまで臨床的に使用されてきた点から判断すと、皮膚科学的には何ら毒性のない化合物であるといえる。本発明者らは、アトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患治療用外用剤の提供に際して、このチニダゾールを有効成分として含有させた場合に、得られた皮膚外用剤は、極めて良好に皮膚疾患症状の改善を生じさせるものであることを見出した。

## 【0021】

特に、式（I-a）で示されるチニダゾールは、これまで錠剤、あるいは陰錠

として投与されていたのみであり、皮膚疾患治療への適用は本発明者らによって始めて提案されたものである。その作用機序の詳細は不明であるが、チニダゾールのニトロ基がアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の原因となる種々の原体に対して作用し、ヒトの皮膚を改善するものと思われる。

#### 【0022】

本発明が提供するアトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患治療用外用剤において、このチニダゾールは、外用製剤の重量に対して、0.01～20重量%、好ましくは1.5～10重量%、特に好ましくは1.5～5重量%配合するのがよい。

この配合量は、チニダゾールが有する治療効果に基づき、ヒトのアトピー性皮膚炎および各種皮膚疾患の治療を目的とし、それぞれの製剤からの薬剤の放出性などを考慮し、外用剤全重量に対して上記の量を配合することで、十分にその目的とする薬理効果が認められることにより決定される。

#### 【0023】

本発明の外用剤にあつては、皮膚への適用ならびに上記の量で配合されるチニダゾールが、外用剤中に融解、溶解、分散、配合されるために、その製剤のpHが2.0～9.0、より好ましくは4.0～7.5の範囲内であることが必要である。そのために、本発明にあつては、外用製剤に使用できうるpH調整剤として塩酸、クエン酸、乳酸などの酸、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリを適宜配合するのがよい。

#### 【0024】

製剤のpHが2.0より低い場合には、外用製剤自体が不安定化し、また、皮膚に対し、皮膚細胞を損傷するおそれがあり好ましいものではない。また、製剤のpHが9.0より高い場合には、皮膚に対し損傷のおそれや刺激作用等が発生し好ましいものではない。

#### 【0025】

本発明が提供する外用剤は、その具体的製剤態様として、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、含水性または水を含まない貼付剤等の医薬品としての剤形、または、その他皮膚科学的に考え得ることができる外用剤の形態を採用することが

できる。そのようなものとして、例えば、化粧水、パック、乳液、シャンプー、ジェル、リンスなどの水性、アルコール性、油性、もしくは中性などの懸濁、融解状態の液、あるいは、ペーストなどの半固形や粉末などの固形物などを挙げることができる。

#### 【 0 0 2 6 】

特に、頭部アトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患の治療には、従来のクリームや軟膏などは使用し難しいため、シャンプー、ジェル、リンスなどの外用剤は極めて有用である。

#### 【 0 0 2 7 】

したがって、チニダゾールを、製剤学的に汎用されている外用製剤基剤中に均一に融解、溶解、分散、配合し得る外用製剤基剤であれば、特に限定されるものではない。かかる基剤としては、油脂類、例えば、オリーブ油、ヒマシ油など；ロウ類、例えば、ミツロウ、ラノリン、ホホバ油など；炭化水素、例えば、流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、スクワランなど；高級油脂酸類、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸など；エステル類、例えば、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシルなど；高級アルコール類、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコールなど；界面活性剤、例えば、非イオン性であれば、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテルなど、陰イオン性であれば、セチル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウムなど；低級アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノールなど；精製水、蒸留水、水など皮膚科学的に使用でき得る基剤が挙げられる。

#### 【 0 0 2 8 】

チニダゾールそれ自体は水に難溶性であるため、例えば塩酸、硫酸等の無機酸に溶解させた後、アルカリ等でpHのコントロールを行い、外用製剤を確立することができ、また、高分子の分子量をもつ基剤に融解させて、製剤を確立することもできる。

## 【0029】

また、チニダゾールはその薬理的に許容される塩の形態で外用剤として使用することもでき、そのような塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機塩の形態、あるいは酢酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩の形態で使用することも可能である。

## 【0030】

なお、発明の外用剤においては、必要に応じて酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、クエン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど；防腐剤、例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チモールなど；保湿剤、例えば、グリセリン、ラノリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、尿素など；増粘剤、例えば、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースなど；緩衝剤・pH調整剤、例えば、クエン酸、乳酸、塩酸、ホウ酸などの酸、また、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ；脂質吸収剤、例えば、カオリン、ベントナイトなどの、従来外用剤において使用されている公知の製剤成分を適宜添加することができる。

## 【0031】

本発明の外用剤の製造に際しては、従来の製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。本発明の外用剤としての軟膏、クリーム剤、ローション剤の製造にあっては、製剤の重量に対して0.01～20重量%のチニダゾールと、例えば、0～90重量%の炭化水素、0～90重量%の保湿剤、0～90重量%の界面活性剤、0～50重量%の増粘剤、0～80重量%の蒸留水、0～2重量%の防腐剤、0～5重量%の緩衝剤またはpH調整剤、0.5～20重量%の高級脂肪酸、0～50重量%の低級アルコール、0～30重量%の高級アルコール、また目的に応じて微量の香料、着色剤等を適宜混合し、目的とする外用剤とすることができる。なお、これら基剤の配合割合は、その目的に応じた外用剤により変化することができるので、これに限定するものではない。なかでも、軟膏剤あるいはクリーム剤の形態を構成する基剤に有効成分であるチニダゾールを配

合させた外用剤が、特に好ましいものであることが判明した。

【0032】

したがって、本発明の最も好ましい態様としては、チニダゾールまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するアトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患治療用の軟膏剤であり、またクリーム剤である。

【0033】

以上のようにして供給される本発明の皮膚疾患治療用外用剤は、極めて安定なものであり、アトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患に対し、例えば、一日2回ないし3回程度皮膚に適用することによって、極めて良好にそれら疾患を治療し得るものである。

【0034】

【実施例】

以下に本発明を、具体的製剤例、安定性試験例ならびに臨床試験例等の実施例により、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。また、以下の実施例においては、本発明の有効成分である式(I)のイミダゾール誘導体として、式(I-a)で示されるチニダゾールを例として説明するが、他の化合物であっても同様のものである。

【0035】

実施例1：外用軟膏剤

a) 処方：

チニダゾール	2 g
プロピレングリコール	28 g
オクタン酸セチル	5 g
白色ワセリン	65 g

【0036】

b) 製造方法：

白色ワセリンを加温、攪拌しながらプロピレングリコールを添加させ、それにチニダゾール、オクタン酸セチルを混合した物を添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容

器に入れ、外用軟膏剤を得た。

【 0 0 3 7 】

実施例 2 : 外用軟膏剤

a) 処方 :

チニダゾール	2 g
プロピレングリコール	1 0 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	5 g
流動パラフィン	2 0 g
白色ワセリン	6 0 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 3 8 】

b) 製造方法 :

蒸留水、プロピレングリコールの 7 0 ℃ の温度に混合調整したものを攪拌しながら、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、チニダゾール、流動パラフィン、白色ワセリンの 7 0 ℃ の温度に混合調整したものを添加する。連続的に攪拌しながらゆっくりと約 2 5 ℃ の温度に冷却させた後、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得た。

【 0 0 3 9 】

実施例 3 : 外用クリーム剤

a) 処方 :

チニダゾール	1. 8 g
ステアリン酸	5 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 1 2 E. O. )	0. 5 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E. O. )	0. 5 g
セタノール	5 g
オクタン酸セチル	5 g
流動パラフィン	5 g
ミツロウ	1 g
グリセリン	5 g

1, 3 - ブチレングリコール	5 g
トリエタノールアミン	5 g
塩酸	2. 7 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

## 【 0 0 4 0 】

## b) 製造方法 :

油相であるステアリン酸、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 1 2 E. O. )、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E. O. )、セタノール、オクタン酸セチル、流動パラフィン、ミツロウを、約 7 0 ~ 7 5 ° C の温度に融解し、攪拌する。この混合物中に、さらに蒸留水、グリセリン、1, 3 - ブチレングリコールおよびトリエタノールアミンの溶解した溶液を約 7 0 ° C の温度に保ちゆっくり添加する。次いで蒸留水、チニダゾールおよび塩酸の溶解した溶液を約 7 0 ° C の温度に加温しゆっくり添加する。生じた乳化液を連続攪拌しながら約 2 5 ° C の温度に冷却した後、適当な容器に採取し、クリーム剤を得た。

## 【 0 0 4 1 】

## 実施例 4 : 外用クリーム剤

## a) 処方 :

チニダゾール	1. 8 g
ステアリン酸	3 g
モノステアリン酸グリコール	4 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	1 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 1 2 E. O. )	0. 5 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E. O. )	0. 5 g
セタノール	5 g
流動パラフィン	1 0 g
オクタン酸セチル	5 g
パラオキシ安息香酸エステル	0. 3 g
シリコン	1 g
ミツロウ	1. 5 g

1, 3 - ブチレングリコール	7 g
グリセリン	5 g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 4 2 】

b) 製造方法 :

蒸留水、1, 3 - ブチレングリコールおよびグリセリンの溶解物に、チニダゾールを添加し、塩酸をチニダゾールが完全に溶解するまで添加する。この液を約 7 0 ° C の温度に加熱し、水酸化ナトリウムで pH 6. 9 にする。これを油相であるステアリン酸、モノステアリン酸グリコール、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 1 2 E. O. )、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E. O. )、セタノール、流動パラフィン、オクタン酸セチル、パラオキシ安息香酸エステル、シリコン、ミツロウの約 7 0 ~ 7 5 ° C の温度に調整、融解した液に攪拌しながらゆっくり添加する。生じた乳化液を連続攪拌しながら約 2 5 ° C の温度に冷却した後、適当な容器に採取し、クリーム剤を得た。

【 0 0 4 3 】

実施例 5 : 外用クリーム剤

a) 処方 :

チニダゾール	2 g
n - オクタデシルアルコール	5 g
ステアリン酸	5 g
トリエタノールアミン	5 g
流動パラフィン	8 g
エデト酸二ナトリウム	0. 2 g
グリセリン	1 0 g
チモール	0. 2 g
塩酸	適量

蒸留水

全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 4 4 】

b) 製造方法 :

n-オクタデシルアルコール、ステアリン酸、流動パラフィンの混合物を攪拌しながら加温融解し、約 7 0 ° C の温度に調整し、次にチニダゾールを添加し、蒸留水、グリセリン、トリエタノールアミンの溶解物を約 7 0 ° C の温度に調整したものを攪拌しながらゆっくり添加する。塩酸で p H 6 . 8 に調整した後、連続的に攪拌しながらエデト酸ナトリウム、チモールを添加し、約 2 5 ° C の温度まで冷却したのち、適当な容器に採取し、外用クリーム剤を得た。

【 0 0 4 5 】

実施例 6 : 外用ローション剤

a) 処方 :

チニダゾール	2 g
ステアリン酸	3 g
セタノール	1 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E . O . )	0 . 5 g
トリエタノールアミン	0 . 2 g
グリセリン	5 g
イソプロパノール	1 0 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 4 6 】

b) 製造方法 :

セタノール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル ( 2 0 E . O . ) 、ステアリン酸、チニダゾールを攪拌しながら加温融解し、さらにトリエタノールアミン、蒸留水、グリセリンの混合融解物を添加する。次に 4 0 ° C の温度に冷却したのち、イソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約 2 5 ° C の温度まで急冷する。冷却後、適当な容器に採取し、外用ローション剤を得た。

【 0 0 4 7 】

実施例 7 : 外用ローション剤

## a) 処方:

チニダゾール	1. 8 g
イソプロパノール	1 0 g
n-オクタデシルアルコール	1 0 g
セタノール	5 g
Twee n 8 0	2 g
1, 3-ブチレングリコール	1 0 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3 g
蒸留水	全量が 1 0 0 g となる量

【0 0 4 8】

## b) 製造方法:

n-オクタデシルアルコール、セタノールを加温融解し、これを蒸留水、カルボキシメチルセルロースナトリウム、Twee n 8 0、1, 3-ブチレングリコール、チニダゾールの加温混合物にゆっくり添加させる。次いで約 4 0℃の温度に冷却し、イソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約 2 5℃に冷却したのち、適当な容器に採取し、外用ローション剤を得た。

【0 0 4 9】

## 実施例 8 : 含水性貼付剤

## a) 処方:

チニダゾール	2 g
カオリン	5 g
流動パラフィン	1 0 g
グリセリン	1 5 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 g
クロタミトン	1. 5 g
酸化亜鉛	2 g
TWEE N 8 0	2 g
ゼラチン	5 g
ポリアクリル酸ナトリウム	5 g

蒸留水

全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 5 0 】

b) 製造方法:

蒸留水に、カルボキシメチルセルロースナトリウムとゼラチンの加温融解したものを添加し、これを酸化亜鉛、ポリアクリル酸ナトリウム、流動パラフィンを攪拌、分散させたものに攪拌しながら添加する。また、さらにこれにチニダゾール、クロタミトン、グリセリン、TWEEN 80 を攪拌、加温し、約 6 0 ℃ の温度に調整したものを攪拌加温しながら添加する。この得られた膏体を不織布に  $1 \text{ m}^2$  当たり 1 0 0 0 g で展延し、1 0 c m × 1 4 c m の大きさ (膏体 1 4 g あたりチニダゾール 2 8 0 m g を含有する) に裁断し、貼付剤を得た。

【 0 0 5 1 】

実施例 9 : 含水性貼付剤

a) 処方:

チニダゾール	2 g
モノオレイン酸ソルビタン	0. 5 g
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0. 5 g
ヒマシ油	1 g
クロタミトン	1 g
ゼラチン	1 g
カオリン	1 2 g
メタリン酸ナトリウム	0. 1 5 g
1, 3 - ブチレングリコール	5 g
アクリル酸デンプン 3 0 0	2 g
ポリアクリル酸ナトリウム	5 g
メタアクリル酸・アクリル酸 n - ブチルコポリマー	4 g
D - ソルビトール液 ( 7 0 % )	5 0 g
酒石酸	1. 7 g
酸化チタン	1 g
水酸化アルミナマグネシウム	0. 2 5 g

ジブチルヒドロキシトルエン

0. 2 g

蒸留水

全量が 1 0 0 g となる量

【 0 0 5 2 】

## b) 製造方法:

精製水、ソルビトール液を混合融解し、酸化チタンを添加し、次いでカオリン、ソルビトール液を攪拌しながら添加する。これにメタアクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマーを添加し、さらにこれに、ポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸デンプン 3 0 0、水酸化アルミナマグネシウム、1, 3-ブチレングリコール、ヒマシ油の混合溶解物とチニダゾール、クロタミトン、ジブチルヒドロキシトルエンの加温分散物とチニダゾール、クロタミトン、ジブチルヒドロキシトルエンの加温混合物とモノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンの混合物を攪拌混合したものを攪拌しながら添加する。最後にソルビトール液と酒石酸の約 6 0 °C の温度に調整した混合物を攪拌しながら添加する。この得られた膏体を不織布に 1 m<sup>2</sup> あたり 1 0 0 0 g で展延し、1 0 c m × 1 4 c m c m の大きさ (膏体 1 4 g あたりチニダゾール 2 8 0 m g を含有する) に裁断し、貼付剤を得た。

【 0 0 5 3 】

## 実施例 1 0 : 水を含まない貼付剤 (プラスター剤)

## a) 処方:

チニダゾール	2 g
流動パラフィン	8 g
ジブチルヒドロキシトルエン	0. 2 g
クロタミトン	1 g
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール	2 g
ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル (2 0 E. O. )	1. 8 g
メタアクリル酸・アクリル酸 n-コポリマー	5 g
ミリスチルアルコール	8 g
天然ゴムラテックス (固形物として)	2 0 g
合成ゴム S B R ラテックス (固形物として)	3 7 g

ポリブテン

1 5 g

【0054】

b) 製造方法:

チニダゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、クロタミトンを攪拌しながら加温分散させ、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20. E. O.)、ミリスチルアルコールを加えて加温混合する。これをメタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー、天然ゴムラテックス、SBR合成ラテックスの加温融解した混合物に連続的に攪拌しながら添加する。また、さらにこれに流動パラフィンおよびポリブテンを連続的に攪拌しながら添加する。この得られた膏体を不織布または織布に1m<sup>2</sup>あたり100gで展延し、10cm×14cmの大きさ(膏体1.4gあたりチニダゾール28mgを含有する)に裁断し、プラスター剤を得た。

【0055】

試験例1: 安定性試験

上記実施例1で製造した外用軟膏剤と実施例4で製造した外用クリーム剤を、それぞれ室温および40℃に保存し、その外観、pH、含有量ならびに粘度の変化を6ヶ月にわたり観察した。

その結果を下記表1に表す。

【0056】

【表1】

	温度	放置期間	外観	pH	含有量	粘度
軟膏剤	室温	6ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	40℃	6ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
クリーム剤	室温	6ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	40℃	6ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

【0057】

その結果、本発明の外用剤は、外観、pHに変化はなく、含有量および粘度にも大きな変化は認められなかった。

したがって、本発明が提供する外用剤は、薬剤学的に安定なものであることが

判明する。

【0058】

試験例 2：臨床試験例

上記実施例 1 で製造された軟膏剤を、実際のアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

【0059】

対象患者 A：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 1 歳の小児（男児）

対象患者 B：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 2 歳の小児（男児）

対象患者 C：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 3 5 歳の女性

対象患者 D：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 5 4 歳の女性

対象患者 E：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 2 7 歳の男性

【0060】

a) 方法：

対象患者 A、B、C、D に対しては、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1 日 2 回実施例 1 で製造した外用軟膏を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者 E に対しては、アトピー性皮膚炎症の激しい下腿部から踝部までの患部に、1 日 2 回実施例 1 で製造した外用軟膏を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0061】

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状と、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化して評価した。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0062】

なお、評価スコアは以下の通りである。

5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感が非常にあり、無意識のうちに皮膚表面を掻いてしまい、それによる傷の存在も見られる。

4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、掻痒感があるが、評価 5 ほどのことはない。

3 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認でき、掻痒感が気になる程度。

2 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、掻痒感もなく、正常な皮膚状態である。

【0 0 6 3】

b) 結果：

その結果を下記表 2 にまとめた。

【0 0 6 4】

【表 2】

患者	症 状 観 察 時						総合評価
	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	
A	5	5	3	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
B	5	4	3	2	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
C	5	5	4	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
D	5	5	4	3	2	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
E	4	3	1	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常

【0 0 6 5】

以上の結果からも明らかなように、本発明の外用軟膏剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後 3 ～ 7 日で皮膚炎症状の改善が見られ、3 ～ 4 週間後には完全に正常皮膚と変わりない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるようなリバウンド等は認められなかった。

【0 0 6 6】

試験例 3：臨床試験例

上記実施例 4 で製造されたクリーム剤を実際のアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

【0 0 6 7】

対象患者 F：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 2 歳の小児（男児）

対象患者 G：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 6 歳の小児（男児）

対象患者 H：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 5 3 歳の女性

対象患者 I：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 5 8 歳の女性

対象患者 J：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 3 5 歳の男性

【0 0 6 8】

a) 方法：

対象患者 F、G、H、I、J に対して、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1 日 2 回実施例 4 で製造した外用クリームを、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

【0 0 6 9】

治療効果は、上記試験例 2 と同様に、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価した。また、4 週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。なお、評価スコアは、上記試験例 3 における評価スコアを用いた。

【0 0 7 0】

b) 結果：

その結果を下記表 3 にまとめた。

【0 0 7 1】

【表 3】

患者	症 状 観 察 時						総合評価
	開始時	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	
F	5	4	3	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
G	5	4	3	3	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
H	5	5	3	2	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
I	5	4	2	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常
J	5	4	2	1	1	1	掻痒感：なし 皮膚面：正常

【 0 0 7 2 】

以上の結果から明らかなように、本発明の外用クリーム剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後 3 ～ 7 日で皮膚炎症状の改善が見られ、3 ～ 4 週間後には完全に正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

【 0 0 7 3 】

【発明の効果】

以上記載のとおり、本発明の外用剤は、ステロイド系外用剤に代わるアトピー性皮膚炎またはその関連する皮膚疾患の治療に極めて有意な外用剤であり、ステロイド系外用剤に見られるような副作用（リバウンド等）の懸念もなく、治療効果もステロイド剤と何等隔たりなく、製剤学的に極めて良好なものであり、その医学的な貢献は多大なものである。

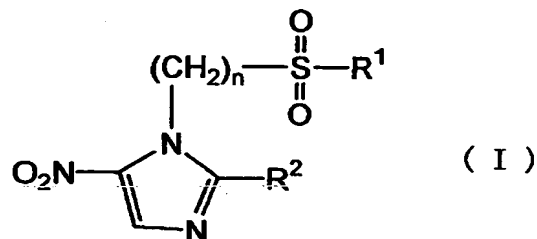
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用のない、製剤学的に安定な皮膚疾患治療用外用剤、特にアトピー性皮膚炎またはそれに関連する皮膚疾患治療用の外用剤の提供。

【解決手段】 次式 (I)

【化 1】



(式中、 $R^1$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $R^2$  は炭素原子数 1～6 の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 $n$  は 1～4 の整数を表す。)

で示されるイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤であり、特にチニダゾールを有効成分として含有する皮膚疾患治療用外用剤である。

【選択図】 なし

特平 1 1 - 2 3 4 4 9 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 9 9 1 0 1 8 2 9 ]

1. 変更年月日 1 9 9 9 年 7 月 2 1 日

[変更理由] 新規登録

住 所 福岡県福岡市博多区博多駅前 4 丁目 1 8 番 8 号

氏 名 株式会社昭栄

---